



**HUBUNGAN KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN KADAR
ALBUMIN DENGAN DERAJAT INFEKSI DENGUE
PADA ANAK**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian Laporan Hasil Penelitian
Karya Tulis Ilmiah mahasiswa Program Strata-1 Kedokteran Umum**

**DEBBY NUR RACHMAWATI
G2A008045**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**HUBUNGAN KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN KADAR ALBUMIN
DENGAN DERAJAT INFEKSI DENGUE PADA ANAK**

Disusun oleh:

**DEBBY NUR RACHMAWATI
G2A008045**

Telah disetujui:

Semarang, 2 Agustus 2012

Pembimbing I

dr. MM DEAH Hapsari, Sp.A(K)
196104221987102001

Pembimbing II

dr. Rebriarina Hapsari
198310012008122005

Ketua Penguji

dr. Ninung Rose DK Msi,Med, Sp.A(K)
197305182008012008

Penguji

dr. Anindita Soetadji, Sp.A(K)
196609302001122001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Debby Nur Rachmawati

NIM : G2A008045

Alamat : Jl. Kawi I no.1 Semarang

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas kedokteran
UNDIP Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa,

- a) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- b) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing
- c) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 2 Agustus 2012

Yang membuat pernyataan,

(Debby Nur Rachmawati)

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya, tugas Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Saya menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
2. dr. Endang Ambarwati, Sp.RM, Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik
3. Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi yang telah memberikan izin kepada saya untuk melakukan penelitian di bangsal Anak RSUP Dr. Kariadi.
4. dr. MM DEAH Hapsari, Sp.A(K) selaku dosen pembimbing pertama yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. dr. Rebriarina Hapsari selaku dosen pembimbing kedua yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. dr. Anindita S, Sp.A(K) dan dr. Ninung Rose DK Msi,Med, Sp.A(K) selaku penguji laporan akhir Karya Tulis Ilmiah ini
7. Seluruh residen Anak serta perawat di bangsal anak RSUP dr. Kariadi Semarang yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

8. Ayahanda tercinta Bambang Suprpto, Ibunda tersayang Herdanita, Saudaraku tercinta Diana Fitri Lestari, Reza Vineka, Nuke, Faiz yang telah memberikan do'a dan dukungan kepada saya.
9. Para sahabat dan teman-teman angkatan 2008 yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Teman satu bimbingan, Rika Widyantari dan Tia Febiana yang selalu bersama saat bimbingan dan saling memberi dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
11. Serta pihak lain yang tidak mungkin kami sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 2 Agustus 2012

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bidang Ilmu Pengetahuan.....	4
1.4.2 Bidang Pelayanan.....	4
1.4.3 Bidang Penelitian.....	4
1.5 Orisinalitas.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Infeksi Virus Dengue.....	7

2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Etiologi.....	8
2.1.3 Patogenesis.....	9
2.1.4 Patofisiologi.....	10
2.1.5 Klasifikasi.....	11
2.1.6 Gambaran Klinis.....	14
2.1.7 Diagnosis.....	15
2.2 Kolesterol pada penderita infeksi virus Dengue.....	18
2.2.1 Kolesterol.....	18
2.2.2 Kadar kolesterol pada penderita infeksi virus Dengue.....	19
2.3 Albumin pada penderita infeksi virus Dengue.....	20
2.3.1. Albumin serum.....	20
2.3.2 Albumin serum pada penderita infeksi virus Dengue.....	21
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS..	22
3.1 Kerangka Teori.....	22
3.2 Kerangka Konsep.....	23
3.3 Hipotesis.....	23
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	23
4.1 Ruang Lingkup Penelitian	24
4.2 Tempat dan waktu penelitian.....	24
4.3 Desain Penelitian	24
4.4 Populasi dan sampel	24
4.4.1 Populasi target.....	24
4.4.2 Populasi terjangkau	24
4.4.3 Sampel penelitian	25
4.4.3.1 Kriteria inklusi.....	25
4.4.3.2 Kriteria eksklusi	25

4.4.5 Cara pemilihan sampel	25
4.4.6 Besar sampel	26
4.5 Variabel penelitian	26
4.5.1 Variabel bebas	26
4.5.2 Variabel tergantung	26
4.6 Definisi operasional variabel	27
4.7 Cara pengumpulan data.....	27
4.8 Alur penelitian	29
4.9 Analisis data	29
4.10 Etika penelitian	30
4.11 Jadwal penelitian	31
BAB V Hasil penelitian	32
5.1 Karakter subyek penelitian	32
5.2 Hasil pemeriksaan Laboratorium Kadar Kolesterol Total dan albumin	33
5.3 Karakteristik hasil pemeriksaan kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat infeksi dengue.....	34
5.4 Hubungan Kadar Kolesterol total dan Kadar Albumin dengan derajat infeksi dengue	35
BAB VI PEMBAHASAN	40
6.1 Karakter subyek penelitian	40
6.2 Kadar Kolesterol total	41
6.3 Kadar Albumin.....	42
6.4 Hubungan kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat infeksi dengue	43
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	48
DAFTAR PUSTAKA	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria infeksi Dengue WHO1997.....	12
Tabel 2. Kadar kolesterol darah menurut AHA.....	19
Tabel 3. Karakteristik Subyek Penelitian.....	32
Tabel 4. Hasil pemeriksaan Laboratorium.....	33
Tabel 5. Rerata kadar kolesterol total dan kadar albumin pada berbagai derajat infeksi dengue	34
Tabel 6. Hasil korelasi <i>Spearman Rank Test</i>	36
Tabel 7. Hasil analisis <i>Anova one way</i>	36
Tabel 8. Hasil Analisis <i>Post-Hoc LSD</i>	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Manifestasi klinis infeksi virus Dengue.....	7
Gambar 2. Patofisiologi DBD.....	11

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian

Lampiran 2. Lembar *Informed Consent*

Lampiran 3. Lembar Pengumpul Data (LPD)

Lampiran 4. *Ethical clearance*

Lampiran 5. Output SPSS

DAFTAR SINGKATAN

AHA	: American Heart Association
ALT	: <i>Alanine Amino Transferase</i>
AST	: <i>Aspartat Amino Transferase</i>
CE	: <i>cholesterol esterase</i>
DBD	: Demam Berdarah Dengue
DD	: Demam Dengue
DEA-HCl / AAP	: <i>diethylaniline-HCl/4-aminoantipyrine</i>
DENV	: Virus Dengue
FFA	: Free Fatty Acid
HPO	: <i>horseradish peroxidase</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SSD	: Sindrom Syok Dengue
TGF	: <i>Tumor Growth Factor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Infeksi Dengue merupakan masalah kesehatan di dunia dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Infeksi dengue memperlihatkan spektrum klinis yang bervariasi dari derajat ringan sampai berat. Kadar kolesterol total dan kadar albumin diduga memiliki korelasi dengan derajat infeksi dengue.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat infeksi dengue pada anak.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah pasien anak penderita infeksi dengue di bangsal anak Rumah Sakit di Kota Semarang pada bulan April hingga Juni 2012. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu non SSD dan SSD. Kelompok non SSD terdiri atas DBD derajat I dan II, sedangkan SSD terdiri atas DBD derajat III dan IV. Subyek penelitian diukur kadar kolesterol total dan kadar albumin pada saat terjadi penurunan suhu. Data yang diperoleh dianalisis korelasinya dengan uji korelasi *Spearman* serta mencari perbedaan pada masing-masing derajat infeksi dengan uji *Anova one way*.

Hasil: Sampel yang diperoleh sebanyak 46 pasien, yaitu 5 pasien DD (10,90%), 23 pasien non SSD (50,00%) dan 18 orang lainnya (39,10%) adalah SSD. Korelasi antara kadar kolesterol total dengan derajat infeksi dengue diperoleh nilai koefisien korelasi ($r = -0,377$), sedangkan korelasi antara kadar albumin dengan derajat infeksi dengue diperoleh ($r = -0,699$). Pada uji *Anova one way* diperoleh $p < 0,05$ untuk kadar kolesterol maupun kadar albumin.

Kesimpulan: Kadar kolesterol total memiliki korelasi negatif berderajat lemah dengan derajat infeksi dengue, sedangkan kadar albumin memiliki korelasi negatif berderajat kuat.

Kata kunci: kolesterol, albumin, derajat infeksi dengue

ABSTRACT

Background: Dengue infection has been a major health problem in the world with high morbidity and mortality. Dengue infection has variable in clinical spectrum from mild to severe degree. It is presumed that total cholesterol level and albumin level have correlation with degree of dengue infection.

Aim: To evaluate the correlation between total cholesterol level and albumin level with degree of dengue infection.

Method: This was an observational analytic study with cross sectional design. The population of this research were pediatric patients with dengue infection who were treated in pediatric ward, Hospitals in Semarang from April-July 2012. Samples were divided into two groups, non DSS and DSS groups. Non DSS group consisted of DHF I and DHF II, whereas DSS group consisted of DHF III and DHF IV. Samples were measured for total cholesterol level and albumin level when defervescence occurred. Correlation between total cholesterol level and albumin level with degree of dengue infection were analyzed by Spearman rank test, and intergroup difference was analyzed by Anova one way test.

Result: There were 46 samples for total, 5 patients DF (10,90%), 23 patients non DSS (50,00%) and 18 patients (39,10%) were DSS. Correlation between total cholesterol level and albumin level with degree of dengue infection were ($r = -0,377$) and ($r = -0,699$), respectively. Intergroup difference $p < 0,05$.

Conclusion: The total cholesterol level had weak correlation with degree of dengue infection whereas albumin level had stronger correlation.

Keyword: Cholesterol, albumin and degree of dengue infection.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi virus Dengue merupakan masalah kesehatan di dunia dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Salah satu manifestasi simptomatik dari infeksi virus Dengue adalah Demam Berdarah Dengue (DBD).¹ Indonesia adalah salah satu negara endemik yang memiliki kasus infeksi virus Dengue tertinggi di Asia Tenggara, dengan jumlah kematian 1.317 orang pada tahun 2010.² Di Semarang, jumlah kasus DBD beberapa tahun terakhir juga cenderung meningkat. Terhitung sejak tahun 2003, terdapat 1.128 kasus DBD di Kota Semarang, 1.624 kasus (2004), 2.297 kasus (2005), 1.845 kasus (2006), 2.924 kasus (2007), dan 5.249 kasus (2008). Hingga Bulan Mei 2009 telah tercatat 1.754 kasus DBD di Kota Semarang dan 22 orang diantaranya meninggal dunia.³

DBD sering menyerang anak dibawah usia 15 tahun dan merupakan penyebab kematian dengan jumlah yang bermakna. Penyakit infeksi dengue timbul secara akut dan dalam waktu singkat keadaan pasien dapat memburuk dan sering berakibat fatal akibat terlambat tertangani.⁴ Infeksi virus dengue memperlihatkan spektrum klinis yang bervariasi, dari derajat ringan sampai berat. Menurut klasifikasi WHO 1997 yaitu Demam Dengue (DD), DBD derajat I, II, III, dan IV. DBD derajat III dan IV juga disebut sebagai Sindrom Syok Dengue (SSD).⁵ Gejala klinisnya pun berbeda-beda, pada DD gejalanya dapat asimtomatik atau

hanya timbul demam, rasa nyeri di retro orbita dan persendian, pada DBD derajat I dan II timbul manifestasi perdarahan yang ringan hingga berat, sedangkan pada DBD derajat III dan IV terjadi kegagalan sirkulasi hingga kondisi syok.⁶

Pada DBD dengan syok terjadi kebocoran vaskuler akibat hilangnya proteksi sel endotel.⁷ Adanya defek pada sel endotel tersebut, akan menyebabkan pergeseran cairan dan protein, utamanya albumin yang keluar dari intravaskuler ke dalam ruang intersisial serosa. Keadaan akibat kebocoran vaskuler tersebut dapat menyebabkan kondisi hipoalbuminemia.⁴ Sel endotel dan seluruh membran sel tubuh manusia dibentuk oleh zat-zat yang tidak larut dalam air seperti lipid dan protein. Lipid yang menyusun membran sel diantaranya adalah kolesterol yang juga berfungsi menciptakan permeabilitas membran sel yang baik.⁸ Kolesterol yang bebas akan terikat dengan protein menjadi lipoprotein yang nantinya akan beredar dalam darah.⁹

Pada penelitian imunopatogenesis infeksi virus Dengue menunjukkan adanya peningkatan antibodi, *inflammatory cells* dan berbagai sitokin yang berakibat pada gangguan permeabilitas endotel dan disfungsi organ.¹⁰ Adanya defek pada endotel sangat mempengaruhi kadar albumin dalam darah. Penurunan kadar albumin digunakan sebagai penanda awal kebocoran plasma, yang artinya perjalanan penyakit infeksi dengue menjadi bertambah berat.¹¹ Selain itu, produksi sitokin juga berhubungan dengan metabolisme lipid. Lipid terlibat dalam produksi sitokin sehingga dapat memodifikasi respon imun *host*, demikian juga sitokin dapat mempengaruhi metabolisme lipid.¹² Hasil penelitian Suvarna JC (2009) menyebutkan bahwa kadar kolesterol terendah tampak pada SSD dan tertinggi

pada DD. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa kondisi hipolipidemia terjadi pada pasien-pasien yang mengalami fase kritis.^{10,12}

Peneliti ingin mengetahui apakah hubungan antara kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat penyakit infeksi Dengue. Dari hasil penelitian diharapkan dapat diketahui peran kolesterol dan albumin sebagai indikator berat ringannya penyakit infeksi dengue. Dengan demikian, pasien anak yang menderita infeksi dengue dapat ditangani dengan lebih cepat sehingga tidak jatuh pada keadaan atau derajat yang lebih parah dan dapat terhindar dari kondisi syok yang berat.

1.2 Rumusan Masalah

Adakah hubungan kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat penyakit infeksi dengue pada anak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat penyakit infeksi dengue pada anak.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai hubungan antara kadar kolesterol total dengan derajat penyakit infeksi dengue pada anak
- b. Menilai hubungan antara kadar albumin dengan derajat penyakit infeksi dengue pada anak

- c. Mengetahui perbandingan derajat kekuatan korelasi kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat infeksi dengue sebagai indikator berat ringannya penyakit infeksi dengue pada anak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Ilmu pengetahuan

Dari penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai hubungan kadar kolesterol total dan kadar albumin pada berbagai derajat infeksi dengue

1.4.2 Bidang Pelayanan

Dari penelitian ini diharapkan dapat diketahui peran kolesterol dan albumin sebagai indikator berat ringannya penyakit infeksi dengue. Dapat membantu dokter dalam mengetahui tingkat kebocoran plasma pada berbagai derajat infeksi dengue sehingga dokter akan memberikan perawatan yang lebih intensif dan pasien tidak akan jatuh pada keadaan atau derajat yang lebih parah.

1.4.3 Bidang Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Berdasarkan penelusuran pustaka dari Pubmed dijumpai penelitian sebagai berikut:

No	Penelitian	Metode Penelitian	Hasil
1.	Suvarna JC. 2009. <i>Serum lipid profile: a predictor of clinical outcome in dengue Infection</i>	Variabel Bebas: Profil lipid serum (trigliserida, kolesterol, HDL, LDL dan VLDL) Variabel tergantung: Derajat perdarahan, kebocoran plasma, lama pasien dirawat di RS dan terapi suportif yang diberikan serta harapan hidup pasien. 50 penderita DB (umur 1 bulan-18 tahun) dan 50 anak yang tidak demam sebagai control. <i>Single centre</i> , studi prospektif.	1. Rata-rata kadar kolesterol turun drastis pada pasien DBD derajat berat. 2. Perdarahan yang parah berkorelasi dengan kadar kolesterol dan disfungsi hepar tetapi tidak dengan jumlah platelet dan faktor koagulasi. ¹¹
2.	Suharti C. 2002. <i>Changes in the Plasma Lipid Profile as a Potential Predictor of Clinical Outcome in Dengue Hemorrhagic Fever</i>	Variabel bebas: Perubahan kadar lipid plasma Variabel tergantung: Derajat klinis pasien DBD Sampel: 50 anak pasien ICU dengan diagnosis DBD berat, 20 pasien DBD ringan (derajat I dan II) dan 20 pasien tanpa diagnosis DBD sebagai kontrol. Studi prospektif	1. Terdapat perbedaan dari kadar kolesterol plasma, HDL dan LDL pada pasien dengue derajat ringan dibanding pasien dengue derajat berat. 2. Rendahnya kadar albumin berkorelasi dengan kadar kolesterol. ¹²

Kedua penelitian tersebut dengan penelitian ini memiliki perbedaan yaitu pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat penyakit infeksi dengue, sedangkan penelitian no.1 meneliti hubungan kadar lipoprotein serum dengan manifestasi klinis yang tampak pada pasien DBD. Hampir serupa dengan penelitian no.2 yaitu meneliti

kadar lipoprotein serum yang dikaitkan dengan *clinical outcome* pasien DBD. Selain itu, perbedaan lainnya terdapat pada variabel bebas yang digunakan, penelitian no.1 dan no.2 menggunakan profil serum lipid (trigliserida serum, kolesterol, HDL, LDL dan VLDL) sedangkan penelitian ini akan menggunakan kadar kolesterol total dan kadar albumin sebagai variabel bebas. Perbedaan lainnya pada penelitian no.1 menggunakan variabel tergantung yaitu derajat perdarahan, kebocoran plasma, lama pasien dirawat di Rumah Sakit, terapi suportif yang diberikan serta harapan hidup pasien sedangkan penelitian ini memiliki variabel tergantung yaitu derajat infeksi dengue.

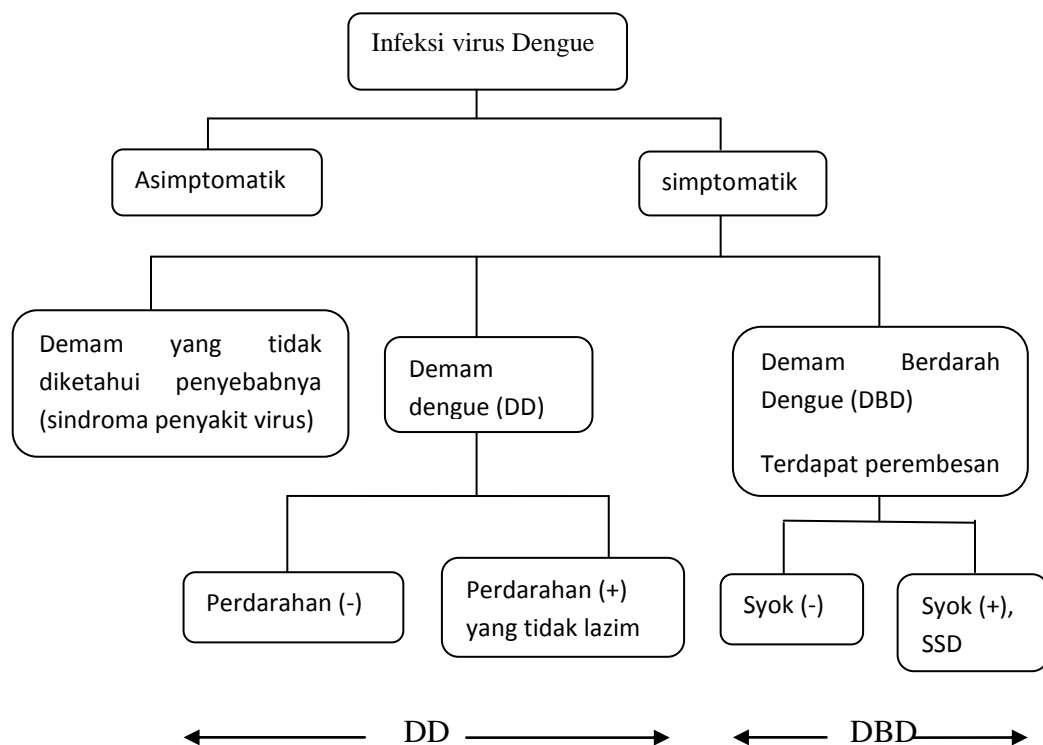
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi Virus Dengue

2.1.1 Definisi

Virus Dengue ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. DBD merupakan salah satu manifestasi simptomatik dari infeksi virus Dengue.¹ DBD merupakan salah satu bentuk spektrum klinis infeksi virus dengue yang mempunyai perjalanan penyakit sangat khas dan dapat dikatakan klasik.⁷



Gambar 1. Manifestasi klinis infeksi virus Dengue dikutip dari <http://searo.who.int/>

2.1.2 Etiologi

Virus Dengue termasuk kelompok B Arthropod Borne Virus (Arboviroses) yang sekarang dikenal sebagai genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae*, dan mempunyai 4 jenis serotipe, yaitu ; DEN-1, DEN2, DEN-3, DEN-4. Infeksi pada salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi terhadap serotipe tersebut tetapi tidak menimbulkan antibodi untuk serotipe yang lain. Oleh karena itu, seseorang yang tinggal di daerah endemis dapat terinfeksi 3 atau 4 serotype selama hidup.¹³ Faktor *host* juga mempengaruhi terjadinya infeksi dengue diantaranya adalah:

1) Umur

Salah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi Dengue adalah umur. Semua umur dapat terinfeksi oleh virus Dengue termasuk bayi yang berumur beberapa hari setelah dilahirkan. Pada penelitian epidemi dengue di Bangkok dan Gorontalo didapatkan hasil bahwa kelompok umur yang paling peka terinfeksi adalah anak-anak.¹⁴

2) Status gizi

Status gizi tidak mempengaruhi derajat berat ringannya penyakit infeksi dengue. Hal ini dibuktikan dengan penelitian di Yogyakarta dan Thailand yang menyebutkan bahwa status gizi apa pun dapat terserang infeksi dengue yang berat.¹⁴ Namun, status gizi ini berkaitan dengan kondisi hipoalbuminemia akibat kurangnya *intake* nutrisi protein. Hipoalbuminemia dapat disebabkan oleh kondisi malnutrisi.¹⁵ Pada kondisi obesitas, kadar kolesterol akan meningkat dan dapat menimbulkan kerusakan pada endotel vaskuler akibat adanya penimbunan lipid.⁸

2.1.3 Patogenesis

Virus merupakan mikroorganisme obligat intraseluler, yang hanya dapat hidup di dalam sel yang hidup. Maka demi kelangsungan hidupnya, virus harus bersaing dengan sel manusia sebagai pejamu (host) terutama dalam mencukupi kebutuhan akan protein. Persaingan tersebut sangat tergantung pada daya tahan pejamu, bila daya tahan baik maka akan terjadi penyembuhan dan timbul antibodi, namun bila daya tahan rendah maka perjalanan penyakit menjadi makin berat dan bahkan dapat menimbulkan kematian.¹³

Patogenesis DBD dan SSD (Sindrom Syok Dengue) masih merupakan masalah yang kontroversial karena masih belum dapat diketahui secara jelas. Oleh karena itu, banyak sekali teori yang bermunculan. Dua teori yang banyak dianut pada DBD dan SSD adalah hipotesis infeksi sekunder (teori *secondary heterologous infection*) dan hipotesis *Antibody Dependent Enhancement*. Selain itu terdapat pula teori klasik aktivasi komplemen dan teori Sitokin atau Mediator.¹⁹

2.1.3.1 Teori klasik aktivasi komplemen

Teori patogenesis yang lainnya, berhubungan dengan terbentuknya antibodi didalam tubuh yaitu IgM dan IgG akibat masuknya virus Dengue yang dianggap sebagai antigen. Tubuh merespon hal tersebut dengan membentuk antibodi yang pada akhirnya nanti akan membentuk kompleks imun antigen-antibodi. Kompleks imun antigen-antibodi ini selanjutnya akan mengaktivasi komplemen. Pada keadaan infeksi Dengue yang berat, maka komplemen yang teraktivasi diantaranya C3a dan C5a juga akan meningkat. Hal ini akan

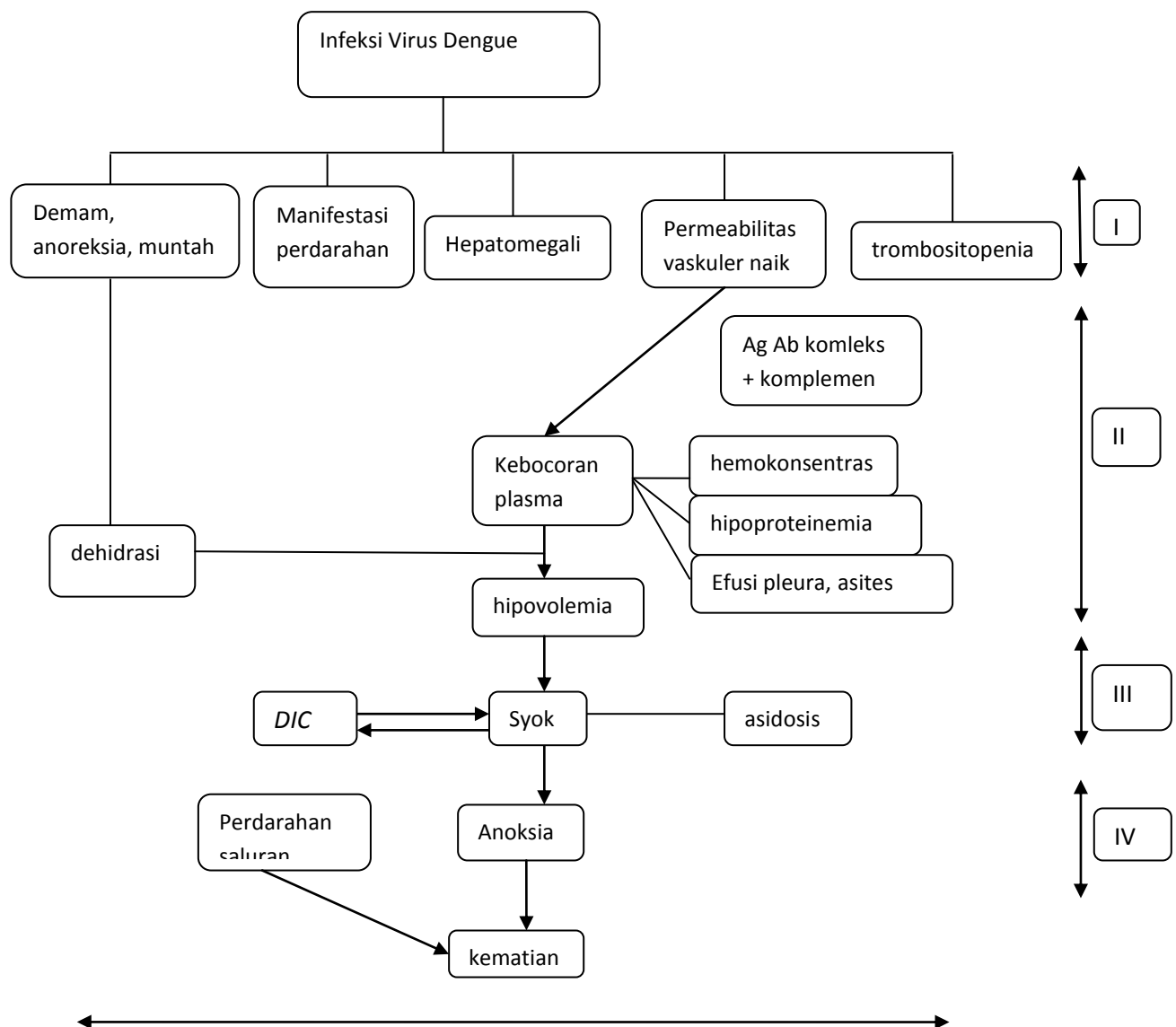
meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga terjadi kebocoran plasma dan dapat menimbulkan hipovolemia, hemokonsentrasi dan syok.¹⁶

2.1.3.2 Teori Sitokin atau Mediator

Limfosit dan monosit akan menghasilkan produk berupa sitokin atau mediator berupa *Interleukin* (IL), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Interferon* (IFN), limfokin dan monokin apabila terjadi infeksi dalam tubuh. Sitokin dan mediator lainnya diperkirakan menjadi penyebab terjadinya kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas kapiler. Pada infeksi akut virus Dengue maka sitokin yang dihasilkan adalah TNF- α , IL-1, TGF- β . Limfosit T juga akan teraktivasi dan memproduksi sitokin yaitu *interferon gama* (IFN γ) dan IL-2. Sitokin ini akan memacu terjadinya peningkatan permeabilitas vaskuler dan aktivasi koagulasi serta fibrinolisis sehingga terjadi kebocoran plasma dan perdarahan.⁹

2.1.4 Patofisiologi

Setelah virus Dengue masuk ke dalam tubuh dan mulai bereplikasi, selanjutnya akan timbul perubahan dan gangguan fisiologi tubuh sehingga menimbulkan tanda dan gejala tertentu.



Infeksi Virus Dengue derajat I – II – III – IV

Gambar 2. Patofisiologi DBD dikutip dari Nimmanitya¹⁸

2.1.5 Klasifikasi

Klasifikasi infeksi dengue menurut WHO 1997 berdasarkan tanda dan gejala yang timbul serta hasil pemeriksaan laboratorium.

Tabel 1. Kriteria infeksi dengue WHO 1997⁵

DD/DBD	Derajat	Gejala	Laboratorium
DD		Demam disertai 2 atau lebih tanda: Sakit kepala, nyeri retroorbita, mialgia, artralgia, ruam, manifestasi perdarahan	1. Leukopeni 2. Trombositopenia tanpa ditemukan bukti kebocoran plasma 3. Serologi dengue positif
DBD	I	Gejala DD ditambah uji bendung positif	Trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$) dengan bukti ada kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit $>20\%$
DBD	II	Gejala DBD derajat I ditambah perdarahan spontan (perdarahan mukosa, saluran cerna, ekimosis, purpura), hematemesi atau melena	1. Trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$) dengan bukti ada kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit $>20\%$ 2. Hemostasis bisa abnormal
*DBD	III	Gejala DBD derajat II ditambah kegagalan sirkulasi (kulit dingin, lembab serta gelisah)	1. Trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$) dengan bukti ada kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit $>20\%$ 2. Hemostasis bisa abnormal
*DBD	IV	Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur	1. Trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$) dengan bukti ada kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit $>20\%$ 2. Hemostasis bisa abnormal

*DBD derajat III dan IV juga disebut Sindroma Syok Dengue (SS)

Klasifikasi WHO 1997 telah diperbarui menjadi kriteria WHO 2009. Namun, sosialisasi belum berjalan dengan baik di Indonesia sehingga sebagian besar Rumah Sakit di Indonesia masih menggunakan kriteria WHO 1997 sebagai acuan.

2.1.5.1 Nilai hematokrit

Definisi hematokrit adalah besarnya volume sel-sel eritrosit seluruhnya di dalam 100 mm³ darah dan dinyatakan dalam persen. Pada infeksi Dengue, nilai hematokrit mulai meningkat pada hari ketiga. Peningkatan hematokrit ini merupakan manifestasi hemokonsentrasi akibat peningkatan permeabilitas kapiler atau kebocoran plasma, ke ruang ekstrasvaskuler disertai efusi cairan serosa.¹³

2.1.5.2 Jumlah trombosit

Trombosit atau keping darah adalah bagian darah yang berpengaruh dalam sistem koagulasi darah. Trombositopenia adalah kelainan yang selalu ditemukan pada DBD. Penurunan jumlah trombosit < 100.000/ μ l biasa ditemukan pada hari ke-3 sampai ke-8 sakit.¹⁹ Keadaan trombositopenia akan menyebabkan timbulnya manifestasi perdarahan seperti petekie, purpura, ekimosis dan perdarahan konjungtiva. Pada infeksi dengue derajat ringan manifestasi perdarahan dapat dilihat dengan menggunakan uji tourniquet (uji Ruple Leede = uji bendung) yang positif.¹³ Penurunan jumlah trombosit terjadi akibat adanya aktivasi komplemen yang menyebabkan kerusakan endotel vaskuler sehingga terjadi peningkatan agregasi trombosit yang berakhir dengan trombositopenia.¹⁴

2.1.6 Gambaran Klinis

Gambaran klinis infeksi dengue berbeda-beda, tergantung pada derajat penyakitnya. DBD merupakan penyakit akut yang ditandai oleh empat gejala klinik, yaitu demam tinggi, manifestasi perdarahan, hepatomegali, dan sering kali kegagalan sirkulasi. Patofisiologi yang penting dan menentukan derajat penyakit adalah terdapatnya kebocoran plasma dan kelainan hemostasis yang akan bermanifestasi sebagai hemokonsentrasi yang dapat dilihat dari peningkatan hematokrit sesuai umur dan jenis kelamin $>20\%$ dibandingkan standar dan trombositopenia ($<100.000/\text{mm}^3$), kedua jenis kelainan laboratorium ini selalu ada pada perjalanan penyakit DBD. Hal ini membedakan Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue.²⁰

Penurunan jumlah trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$ biasa ditemukan pada hari ke-3 sampai ke-8 sakit, sering terjadi sebelum atau bersamaan dengan perubahan nilai hematokrit. Hemokonsentrasi yang disebabkan oleh kebocoran plasma dinilai dari peningkatan nilai hematokrit.¹⁹

Gejala klasik dari demam dengue ialah gejala demam tinggi mendadak, kadang-kadang bifasik (saddle back fever) disertai *facial flushing* dan sakit kepala terjadi setelah masa inkubasi 4-6 hari. Kehilangan nafsu makan, muntah dan nyeri di daerah epigastrium disertai nyeri perut dibawah lengkung iga sebelah kanan. Ruam berbentuk makulopapular yang bisa timbul pada awal penyakit (1-2 hari) kemudian menghilang tanpa bekas dan selanjutnya timbul ruam merah halus pada hari ke-6 atau ke-7 terutama di daerah kaki, telapak kaki dan tangan.¹⁹ Suhu meningkat mendadak sampai 40°C atau lebih dan kadang kala disertai dengan

kejang. Manifestasi perdarahan yang sering dijumpai pada awal perjalanan penyakit adalah uji torniquet positif, petekie, ekimosis, atau hematoma yang timbul pada daerah bekas tusukan jarum. Epistaksis dan perdarahan gusi lebih jarang terjadi daripada petekia, sedangkan perdarahan saluran cerna berhubungan yang berat berhubungan erat dengan syok yang lama.⁷ Demam Dengue (DD) yang disertai dengan perdarahan harus dibedakan dengan Demam Berdarah Dengue (DBD). Pada penderita Demam Dengue tidak dijumpai kebocoran plasma sedangkan pada penderita DBD dijumpai kebocoran plasma yang dibuktikan dengan adanya hemokonsentrasi, pleural efusi dan asites.¹⁹

Masa kritis pada DBD adalah hari sakit ke-3 sampai hari ke-7, pada saat itu suhu badan cenderung menurun. Bersamaan dengan itu sering terjadi tanda-tanda syok. Bila pasien tidak segera diberi terapi cairan, kondisi anak akan memburuk. Nyeri perut disertai gelisah dan sianosis sering dijumpai pada saat menjelang terjadinya syok. Apabila syok lama terjadi, akan diikuti oleh asidosis metabolik, hipoksemia dan perdarahan saluran cerna hebat yang akan memperburuk prognosis. Nadi cepat dan lemah, kadang-kadang sulit teraba. Tekanan nadi dapat mencapai <20 mmHg. Syok lama akan sulit teratasi sehingga pasien dapat meninggal dalam waktu 24 jam. Maka perlu disadari pentingnya pengenalan tanda syok dini dan pengelolaannya.⁷

2.1.7 Diagnosis

Infeksi virus Dengue derajat ringan yaitu pada DD (Demam Dengue), sering sulit terdiagnosis secara pasti akibat gejalanya yang tidak spesifik dan sering asimtomatik, sedangkan pada derajat DBD telah tampak gejala klinisnya. Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan laboratoris menurut kriteria WHO 1999. Dua gejala klinis ditambah satu gejala laboratoris dianggap cukup untuk menegakkan diagnosis kerja DBD.⁶

Efusi pleura dan atau hipoalbuminemia dapat memperkuat diagnosis terutama pada pasien anemia yang mengalami perdarahan. Pada kasus syok, peningkatan hematokrit dan adanya trombositopenia mendukung diagnosis DBD.⁷ Jika kriteria klinis dan laboratoris masih belum cukup untuk menegakkan diagnosis pasti DBD, maka dibutuhkan pemeriksaan penunjang lainnya, diantaranya:¹³

- 1) Isolasi virus dengan mendeteksi adanya antigen virus atau RNA di dalam serum atau jaringan tubuh serta deteksi antibodi spesifik dalam serum pasien.
- 2) Uji serologis

Pada saat demam turun, pada infeksi dengue primer antibodi mulai terbentuk, sedangkan pada infeksi sekunder kadar antibodi yang ada akan meningkat. Anti bodi IgM berada dalam darah pada hari ke-3 sakit, meningkat pada minggu pertama hingga minggu ke-3. Kadar IgM tertinggi dicapai pada hari ke-5 sakit dan menghilang setelah 60-90 hari. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat sejak hari sakit ke-5 dan tertinggi pada hari ke-14 sakit, sedangkan pada infeksi sekunder antibodi IgG telah meningkat sejak hari ke-2 sakit.

3) Pemeriksaan antigen NS1

Dapat mendiagnosis infeksi virus dengue dengan menggunakan antigen NS1 saat demam 3 hari pertama. Kelebihan mendeteksi antigen NS1 yaitu dapat mengetahui adanya infeksi virus dengue pada fase awal demam, tanpa menunggu terbentuknya antibodi. Mengingat perjalanan penyakit ini sangat cepat, sehingga dibutuhkan diagnosis yang cepat dan tepat. Pemeriksaan antigen NS1 diperlukan untuk mendeteksi adanya virus dengue pada fase akut, NS1 lebih unggul sensitivitasnya dibandingkan kultur virus, PCR maupun antibodi IgM dan IgG antidengue. Spesifitas antigen NS1 100% sama tingginya dengan gold standard kultur virus dan PCR. Pemeriksaan antigen NS1 menggunakan metode rapid dengan strip.²¹

Hasil pemeriksaan laboratorium lainnya jumlah leukosit yang normal atau menurun dengan dominasi netrofil pada awal perjalanan penyakit. Pada akhir fase demam, didapatkan limfositosis relatif dengan jumlah limfosit atipikal lebih dari 15%. Pada pemeriksaan darah, dapat ditemui Limfosit Plasma Biru (LPB). Kelainan pembekuan darah terjadi sesuai derajat penyakit, penurunan jumlah protein plasma terutama hipoalbuminemia, hiponatremi terjadi pada kasus yang berat dan Serum alanin transferase sedikit meningkat.¹³

4) Pemeriksaan radiologis

Pada pemeriksaan radiologis (dengan posisi *right lateral decubitus*) dan USG, pada kasus DBD terdapat kelainan yang dapat dideteksi, diantaranya dilatasi pembuluh darah paru, efusi pleura, kardiomegali dan efusi perikard,

hepatomegali, dilatasi v. Hepatika dan kelainan parenkim hati, cairan dalam rongga peritoneum dan dapat pula tampak penebalan dinding vesika felea.¹³

2.2 Kolesterol pada penderita infeksi dengue

2.2.1. Kolesterol

Kolesterol adalah lipid ampifatik yang merupakan komponen struktural esensial pembentuk membran sel serta lapisan eksterna lipoprotein plasma. Lipoprotein mengangkut kolesterol bebas di dalam sirkulasi darah, tempat dimana unsur ini akan segera mengimbangi unsur kolesterol pada lipoprotein lainnya dan membran sel.⁹ Sejauh ini manfaat kolesterol yang terbanyak dalam tubuh selain membentuk membran adalah untuk membentuk asam kolat di hati. Kolesterol nantinya akan berkonjugasi dengan zat-zat lain untuk membentuk garam empedu yang akan meningkatkan pencernaan dan absorpsi lemak.⁸ Selain itu, kolesterol juga dibutuhkan sebagai bahan dasar pembentuk hormon steroid dan vitamin D.²²

Hampir separuh jumlah kolesterol tubuh berasal dari sintesis (700mg/hari), dan sisanya berasal dari makanan sehari-hari. Pada manusia hati menghasilkan kurang lebih 10% dari total sintesis, sementara usus sekitar 10% lainnya. Pada hakekatnya semua jaringan yang mengandung sel-sel berinti mampu mensintesis kolesterol. Retikulum endoplasma dan sitosol sel terutama bertanggung jawab atas

sintesa kolesterol.⁹ Selain kolesterol endogen yang disintesis oleh tubuh, terdapat pula kolesterol eksogen yang diabsorpsi setiap hari dari saluran pencernaan.⁸

Dalam darah, kolesterol membentuk rangkaian lipoprotein. Lipoprotein sendiri, dibedakan menjadi rangkaian High Density Lipoprotein (HDL), Very Low Density lipoprotein (VLDL), dan Low Density Lipoprotein (LDL). Konsentrasi kolesterol paling tinggi terdapat pada LDL, sedangkan kadar kolesterol paling rendah terdapat pada HDL.²³

Tabel 2. Kadar kolesterol darah menurut AHA²⁴

Kadar Kolesterol Total	Kategori
Kurang dari 170 mg/dl	Normal
170 – 199 mg/dl	Batas tengah
200 mg/dl	Tinggi

2.2.1. Kadar kolesterol pada penderita infeksi virus Dengue

Lipoprotein berperan dalam proses patofisiologi respon imun tubuh selama terjadinya proses infeksi.²⁵ Adanya perubahan profil lipoprotein dalam darah disebabkan oleh induksi sitokin-sitokin selama proses infeksi berlangsung.²⁶ Seperti yang terjadi saat infeksi bakteri dimana lipoprotein termasuk VLDL yang memiliki kandungan kolesterol paling tinggi, akan mengikat endotoksin dan dengan demikian akan menetralkan efek toksik endotoksin tersebut, maka pada infeksi virus juga terjadi interaksi yang sama seperti halnya interaksi pada mikroorganisme dan lipoprotein.²⁷ Lipoprotein juga akan mengikat virus dan

mengurangi efek toksiknya.²⁸ Pada penelitian eksperimental sebelumnya, diketahui bahwa metabolisme lipid memiliki keterkaitan dengan produksi sitokin. Interaksi antara sitokin dan lipoprotein bersifat dua arah, lipid terlibat dalam regulasi kadar sitokin dan dengan demikian dapat mengubah respon kekebalan host.²⁴ Di sisi lain, sitokin diketahui memiliki kemampuan untuk mengubah metabolisme lipid dan IL-1 menurunkan kadar kolesterol serum, mungkin dengan mempengaruhi enzim hydroxymethylglutaryl (HMG) koenzim A reduktase (CoA).²⁸ Kadar kolesterol total dalam plasma, *high density* lipoprotein, dan *low-density* lipoprotein menurun secara bermakna pada pasien DBD yang berat, dibandingkan dengan pasien DBD derajat ringan dan pada kontrol tanpa indikasi infeksi virus Dengue.^{10,12}

2.3 Albumin pada penderita infeksi virus Dengue

2.3.1 Albumin serum

Albumin merupakan protein utama dalam plasma manusia dan menyusun sekitar 60% dari total protein plasma. Sekitar 40% dari albumin terdapat dalam plasma dan 60% lainnya terdapat dalam ruang ekstraseluler. Albumin manusia terdiri atas satu rantai polipeptida yang tersusun dari 585 asam amino dan mengandung 17 ikatan sulfida. Karena massa molekulnya yang relatif rendah (kurang lebih 69 kDa) dan konsentrasinya yang tinggi albumin diperkirakan bertanggung jawab atas 75-80% dari tekanan osmotik plasma manusia.⁹ Kadar normal albumin dalam serum antara 3,5-4,5 g/dL, dengan kandungan total tubuh 300-350 g. Fungsi albumin yang penting lainnya adalah kemampuannya untuk mengikat berbagai macam ligand. Ligand ini mencakup asam lemak bebas (FFA),

kalsium, hormon steroid tertentu, bilirubin dan sebagian triptofan plasma. Selain itu, sejumlah obat diantaranya sulfonamid, penisilin G, dikumarol dan aspirin juga terikat dengan albumin.¹⁸

2.3.2 Albumin serum pada penderita infeksi virus Dengue

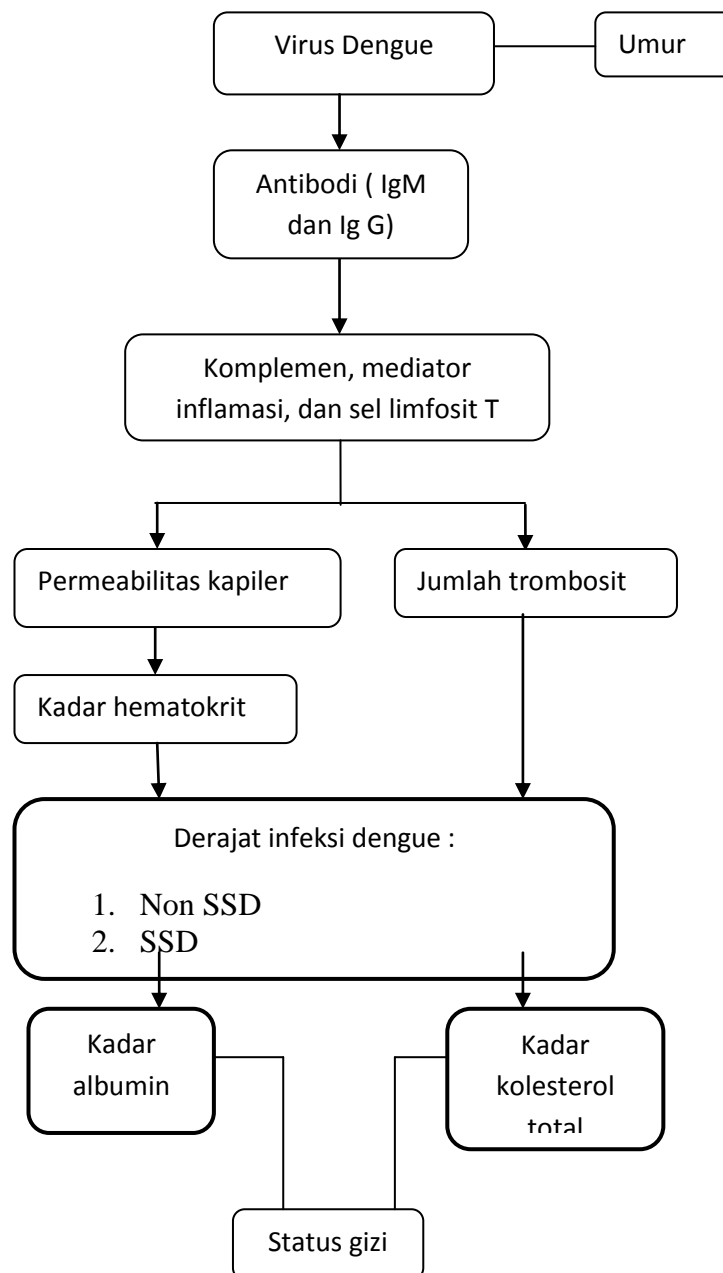
Pada pasien infeksi virus Dengue, kadar albumin akan menurun seiring beratnya penyakit. Pada infeksi virus Dengue dengan derajat sedang hingga berat, yaitu pada derajat DBD akan ditemukan keadaan hipoalbuminemia. Kebocoran plasma, yang diindikasikan hipoalbuminemia pada dengue, merupakan indikator berat penyakit. Albuminemia lebih dari 4g/dL berhubungan dengan resiko rendah DBD. Hal tersebut mungkin karena tingginya jumlah albuminemia menggambarkan integritas sel endotel pembuluh darah, sebaliknya kadar albumin kurang dari 4g/dL dapat dijadikan sebagai indikator awal dari perubahan permeabilitas pembuluh darah. Oleh karena itu, kadar albumin dapat dijadikan indikator awal kebocoran plasma dan bermanfaat untuk penanda prognostik.¹¹

Keadaan hipoalbuminemia pada infeksi virus Dengue derajat yang berat berkaitan dengan adanya proses inflamasi akut. Sitokin (TNF, IL6) yang dilepaskan sebagai respon inflamasi terhadap respon inflamasi terhadap respon fisiologis (infeksi, pembedahan, trauma) dapat menurunkan kadar albumin serum dengan beberapa mekanisme, yaitu peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga albumin akan berdifusi ke ruang ekstrasvaskuler. Selain itu, adanya peningkatan degradasi dan penurunan sintesis akibat aktivasi TNF- α , yang menurunkan transkripsi gen albumin.¹⁵

BAB III

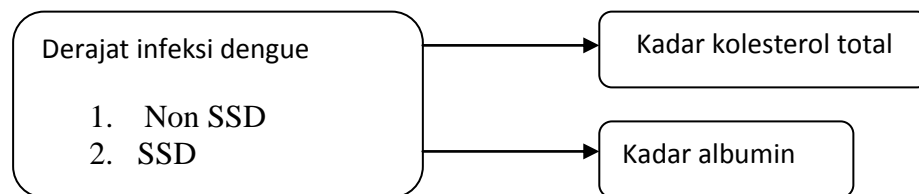
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



Dalam penelitian ini variabel umur akan dikendalikan dengan menggunakan sampel anak-anak usia <14 tahun. Variabel status gizi juga akan dikendalikan dengan tidak menggunakan sampel gizi buruk dan sampel dengan kelebihan berat badan dan obesitas. Variabel komplemen, mediator inflamasi dan sel limfosit T ditiadakan karena keterbatasan penelitian akibat biaya pemeriksaan yang terlalu mahal. Sedangkan nilai hematokrit dan jumlah trombosit juga dapat dikendalikan sebab tidak mempengaruhi satu sama lain dengan kadar albumin dan kadar kolesterol total.

3.2 Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis

- 1) Terdapat hubungan antara derajat infeksi dengue dengan kadar kolesterol total.
- 2) Terdapat hubungan antara derajat infeksi dengue dengan kadar albumin.
- 3) Kadar albumin memiliki korelasi yang lebih kuat dengan derajat infeksi dengue dibanding dengan kadar kolesterol total.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini mencakup ilmu kedokteran, khususnya Ilmu Kesehatan Anak.

4.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di ruang rawat inap bagian Anak bangsal infeksi rumah sakit di Kota Semarang pada Bulan April - Juli 2012.

4.3 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain belah lintang (*cross sectional*).

4.4 Populasi dan Sampel Penelitian

4.4.1 Populasi Target

Populasi Target meliputi pasien anak yang menderita infeksi dengue.

4.4.2 Populasi Terjangkau

Pasien anak yang menderita infeksi dengue di bangsal anak Rumah Sakit di Kota Semarang pada bulan April - Juli 2012.

4.4.3 Sampel penelitian

Pasien anak yang menderita infeksi dengue yang dirawat di bangsal anak Rumah Sakit di Kota Semarang selama periode penelitian yang memenuhi kriteria inklusi.

4.4.3.1 Kriteria Inklusi

- 1) Pasien yang telah didiagnosis secara klinik dan laboratorium menderita infeksi dengue, pada derajat DD hingga DSS menurut Kriteria WHO 1997.
- 2) Umur <14 tahun.

4.4.3.2 Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien dengan penyakit yang dapat mempengaruhi kadar albumin dan kadar kolesterol total (sepsis, penyakit hepar kronis dan sindroma nefrotik).
- 2) Pasien dengan status gizi buruk (<70% BB ideal terhadap TB menurut WHO-CDC)
- 3) Pasien dengan kelebihan berat badan dan obesitas (>110% dari BB ideal).
- 4) Pasien menolak ikut serta dalam penelitian.

4.4.4 Cara Pemilihan Sampel

Pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling*.

4.4.5 Besar Sampel

Sesuai dengan rancangan penelitian dan hipotesis penelitian, besar sampel dihitung dengan rumus:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})S}{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} \right]^2$$

Nilai $Z_{\alpha} = 1,96$ ($\alpha = 0,05$). Nilai $Z_{\beta} = 0,842$ ($\beta = 0,2$ untuk power penelitian sebesar 80%). Perbedaan kadar kolesterol total pada SSD dan non SSD, selisih minimal yang dianggap bermakna $(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) = 47,64$. Simpang baku dari studi

kepastakaan (S) = 46,1.¹⁰ Maka, besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 14,7. Apabila ada kemungkinan *drop-out* sebesar 10% maka besar sampel dengan koreksi *drop-out* adalah 17 anak untuk masing-masing kelompok SSD dan non SSD. Pada perbedaan kadar albumin, didapatkan $X_1 - X_2 = 1,53$ dan $S = 0,722$.²³ Besar sampel minimal yang dibutuhkan yaitu $n_1 = n_2 = 8,2$ jika dengan koreksi *drop-out* 10% maka besar sampel menjadi 9 pasien untuk masing-masing kelompok. Untuk menilai korelasi antara kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat infeksi dengue, digunakan rumus koefisien korelasi dengan sampel tunggal, nilai koefisien korelasi (r) = 0,5 sehingga diperoleh besar sampel minimal adalah 29 anak. Dari ketiga besar sampel yang diperoleh, maka yang digunakan adalah besar sampel yang terbesar yaitu 17 anak pada masing-masing kelompok SSD dan non SSD.

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah derajat infeksi dengue.

4.5.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar kolesterol total dan kadar albumin.

4.6 Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi operasional	Satuan variabel	Skala
Kadar kolesterol total	Kadar kolesterol total darah, anak penderita infeksi dengue yang diperoleh dari pemeriksaan profil lipid yang dilakukan di laboratorium Patologi Klinik. Nilai normal untuk kadar kolesterol total darah pada anak usia kurang dari 19 tahun menurut AHA adalah kurang dari 170 mg/dL.	mg/dl	Rasio
Kadar albumin	Kadar albumin serum yang diambil dari sampel darah vena, diperiksa oleh laboratorium Patologi Klinik. Kadar normal albumin dalam serum antara 3,4-5,4 g/dL.	g/dL	Rasio
Derajat infeksi dengue	Dibagi menjadi SSD dan Non SSD menurut WHO 1997, dengan definisi: 1. Non SSD yaitu DBD derajat I (Gejala DD ditambah uji bendung positif, trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$) dengan bukti ada kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit $>20\%$) dan DBD derajat II (Gejala DBD derajat I ditambah perdarahan spontan yaitu: perdarahan mukosa, saluran cerna, ekimosis, purpura, hematemesis atau melena, lalu trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$) dengan bukti ada kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit $>20\%$, hemostasis bisa abnormal) 2. SSD (Sindrom Syok Dengue) yaitu DBD derajat III (Gejala DBD derajat II ditambah tanda kegagalan sirkulasi seperti: kulit dingin, lembab serta gelisah, trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$) dengan bukti kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit $>20\%$, hemostasis bisa abnormal) dan DBD derajat IV (Syok berat disertai dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur, trombositopenia ($<100.000/\mu\text{l}$) dengan bukti kebocoran plasma dan peningkatan nilai hematokrit $>20\%$, hemostasis bisa abnormal).		Nominal

4.7 Cara Pengumpulan data

4.7.1 Bahan

- 1) Bahan yang digunakan adalah sampel darah vena.
- 2) Reagen pemeriksaan kadar kolesterol total yaitu CE (*cholesterol esterase*), HPO (*horseradish peroxidase*) dan DEA-HCl / AAP (*diethylaniline-HCl/4-aminoantipyrine*) (Siemens Healthcare Diagnostics, USA)²⁹
- 3) Reagen pemeriksaan albumin yaitu BCP *dye* dan *acetate buffer* (Siemens Healthcare Diagnostics, USA)²⁹
- 4) Lembar pengumpul data (LPD)

4.7.2 Alat

- 1) Spektrofotometer (Dimension, USA)
- 2) Tabung reaksi

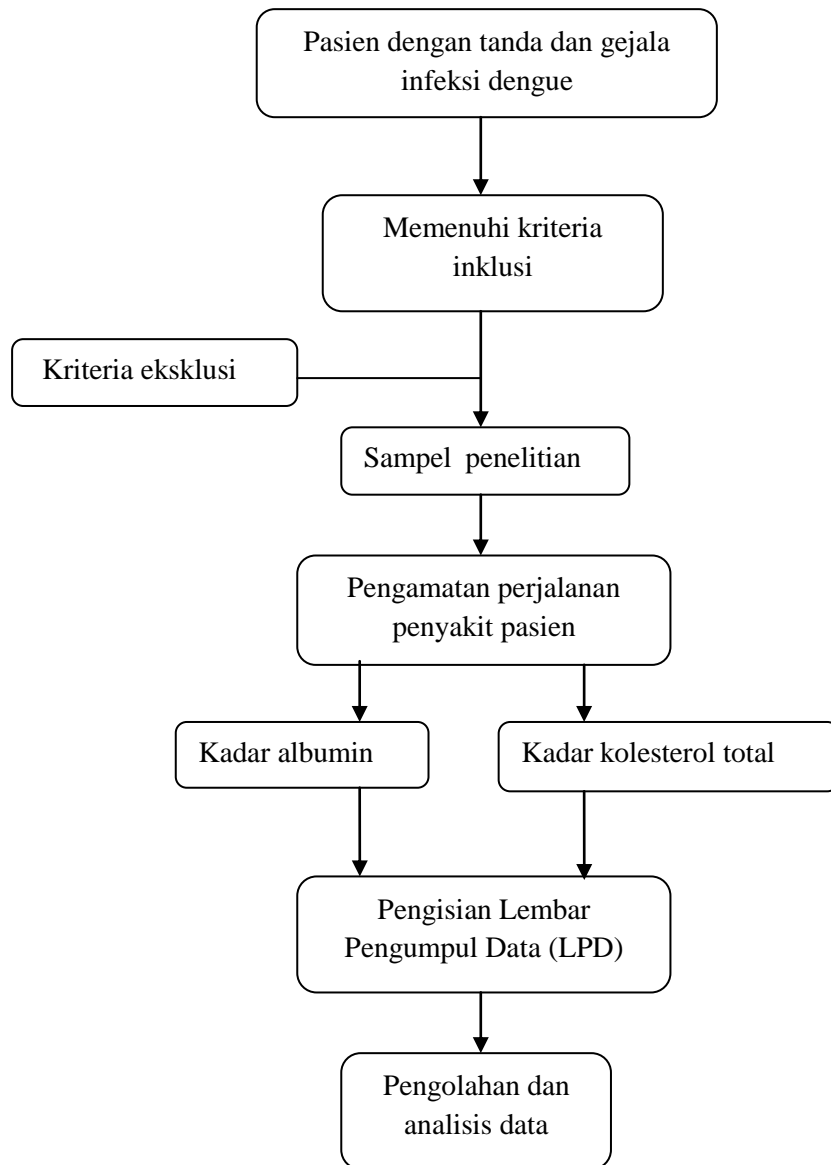
4.7.3 Jenis Data

Data yang dikumpulkan adalah data sekunder yang berasal dari pengisian Lembar Pengumpul Data (LPD) oleh peneliti.

4.7.4 Cara Kerja

Sampel darah vena diambil pada saat penurunan suhu terjadi yaitu pada hari sakit ke-3 atau 4, lalu dikirim ke laboratorium patologi klinik untuk diperiksa. Kadar albumin serum diperiksa dengan spektrofotometer metode BCP (*Bromo Cresol Purple*), kadar kolesterol juga diperiksa dengan spektrofotometer tetapi dengan metode dan reagen yang berbeda.

4.8 Alur Penelitian



4.9 Analisis Data

Setelah semua data terkumpul, lalu dilakukan pengolahan data dengan tahapan *cleaning*, *coding*, tabulasi, dan *data entry* ke komputer. Transformasi

data dilakukan apabila diperlukan, kemudian dilakukan analisis statistik dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Analisis deskriptif:
 - a. Analisis Univariat yang menilai distribusi data, mean \pm SD untuk variabel kontinyu yang berdistribusi normal atau median, nilai terendah dan tertinggi untuk variabel kontinyu yang berdistribusi tidak normal.
 - b. Visualisasi dengan grafik atau diagram pada masing-masing variabel.
2. Uji Hipotesis
 - a. Menggunakan uji korelasi Spearman untuk menilai hubungan antara derajat infeksi dengue dengan kadar kolesterol total dan kadar albumin.
 - b. Menggunakan Anova untuk memeriksa adanya perbedaan antara rerata kadar kolesterol total dan kadar albumin pada masing-masing derajat infeksi dengue. Analisis statistik menggunakan program komputer.

4.10 Etika Penelitian

Pasien yang menjadi sampel penelitian diberikan *informed consent*. *Informed consent* tersebut memberikan penjelasan tentang maksud, tujuan dan protokol penelitian. Pasien berhak menolak untuk diikutsertakan tanpa ada konsekuensi apapun dan tetap mendapat pelayanan kesehatan yang sesuai dengan Protap untuk penyakit yang dideritanya. Pasien berhak untuk keluar dari penelitian sesuai dengan keinginannya. Pasien juga dijamin kerahasiaan medisnya.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Selama penelitian yang dilakukan sejak Bulan April hingga Juli tahun 2012 di dua Rumah Sakit di Kota Semarang telah diperoleh 46 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel adalah pasien anak penderita infeksi dengue yang dirawat di bangsal anak. Infeksi dengue lebih banyak menyerang anak-anak, sering terjadi di daerah tropis dan muncul pada musim penghujan. Karakteristik sampel pada penelitian ini dideskripsikan pada tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Karakteristik	n (%)	Median (min-maks)
Umur			5,42 (0,5-11,92)
Jenis Kelamin	Laki-laki	18 (39,13)	
	Perempuan	28 (60,87)	
Status gizi	Buruk	-	
	Kurang	1 (2,20)	
	Normal	45 (97,80)	
	Lebih	-	
Derajat infeksi dengue	DD	5 (10,90)	
	Non SSD	23 (50,00)	
	• DBD (I)	15 (32,60)	
	• DBD (II)	8 (17,40)	
	SSD	18 (39,10)	
	• DBD (III)	-	
	• DBD (IV)	18 (39,10)	

Subyek penelitian ini memiliki rentang usia termuda 6 bulan dan usia tertinggi adalah 11 tahun 11 bulan dengan median 5,42. Pasien anak berjenis kelamin perempuan berjumlah 28 orang (60,87%) lebih banyak daripada pasien anak laki-laki yaitu 18 orang (39,13%). Status gizi dibedakan menjadi 4 kelompok, yaitu status gizi buruk, kurang, normal dan lebih. Pada penelitian ini tidak diperoleh pasien dengan gizi buruk dan gizi lebih, kedua kelompok tersebut telah dieksklusi dari penelitian ini. Kelompok pertama yaitu status gizi kurang sebanyak 1 pasien (2,20%), gizi normal dengan jumlah 45 pasien dengan persentase terbesar yaitu 97,80%.

Derajat infeksi dengue dikelompokkan menjadi non SSD dan SSD. Pasien non SSD sebanyak 23 orang dengan persentase 50%, sedangkan pasien SSD jumlahnya lebih sedikit, yaitu 18 orang (39,13%). Selain dikelompokkan menjadi non SSD dan SSD, sampel penelitian juga dikelompokkan menjadi DD, DBD derajat I hingga derajat IV. Jumlah pasien dengan diagnosis demam dengue yaitu 5 orang (10,90%), sedangkan pasien DBD derajat I sebanyak 15 orang (32,60%), DBD derajat II dan IV masing-masing berjumlah 8 orang (17,40%) dan 18 orang (39,10%).

5.2 Hasil Pemeriksaan Laboratorium Kadar Kolesterol total dan albumin

Tabel 4. Hasil pemeriksaan Laboratorium

Hasil pemeriksaan	Rerata \pm SD
Kadar Kolesterol total (mg/dL)	99,125 \pm 22,43
Kadar albumin (g/dL)	2,74 \pm 0,555

Rerata kadar kolesterol yang diperoleh pada penelitian ini adalah 99,125 mg/dL, dengan kadar kolesterol terendah yaitu 43 mg/dL dan tertinggi 160 mg/dL. Kadar kolesterol ini memiliki simpangan baku sebesar 22,43. Hasil uji normalitas untuk kadar kolesterol dengan metode deskriptif maupun analitik yang menggunakan uji *Saphiro Wilk* menunjukkan bahwa data kolesterol berdistribusi normal.

Untuk rerata kadar albumin yaitu 2,74 g/dl dengan nilai simpangan baku 0,555. Kadar albumin terendah adalah 1,70 sedangkan yang tertinggi mencapai 4,00. Seperti halnya dengan kadar kolesterol total, data kadar albumin juga berdistribusi normal.

5.3 Karakteristik hasil pemeriksaan kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat infeksi Dengue

Tabel 5. Rerata kadar kolesterol total dan kadar albumin pada berbagai derajat infeksi dengue

	Rerata	
	Kadar kolesterol total (mg/dL)	Kadar albumin (g/dL)
DD	132,75	3,58
Non SSD	96,80	2,84
• DBD derajat I	104,71	2,98
• DBD derajat II	81	2,57
SSD	93,4	2,38
• DBD derajat III	-	-
• DBD derajat IV	93,4	2,38

Tabel 5 menggambarkan rerata kadar kolesterol total dan rerata kadar albumin pada berbagai derajat infeksi dengue. Pada Demam Dengue diperoleh rerata kadar kolesterol tertinggi yaitu 132,75 mg/dL. Kelompok non SSD memiliki rerata yang lebih rendah daripada DD yaitu 96,80 mg/dL. Pada DBD derajat I rerata kadar kolesterol totalnya adalah 104,71 mg/dL, sedangkan DBD derajat II reratanya lebih rendah yaitu 81 mg/dL. Pasien dengan diagnosis DBD derajat III tidak diperoleh dalam penelitian ini, sehingga kelompok SSD hanya diwakili oleh DBD derajat IV. Pada DBD derajat IV rerata kadar kolesterol totalnya lebih tinggi dibandingkan dengan DBD derajat II yaitu sebesar 93,4 mg/dL.

Selain kadar kolestrol total, tabel 5 juga menggambarkan rerata kadar albumin. Sama halnya dengan kolesterol, kadar albumin tertinggi juga terdapat pada DD yaitu 3,58 g/dL. Pada kelompok non SSD reratanya 2,84 g/dL, dengan rincian pada DBD derajat I diperoleh rerata kadar albumin yaitu 2,98 g/dL dan pada derajat II sebesar 2,57 g/dL. Rerata kadar albumin pada DBD derajat IV merupakan yang paling rendah yaitu 2,38 g/dL.

5.4 Hubungan antara kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat infeksi dengue

Data kadar kolesterol dan kadar albumin yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan menggunakan uji korelasi Spearman. Uji korelasi non parametrik digunakan karena data derajat infeksi dengue adalah data berskala ordinal dan sebarannya tidak normal, sedangkan kadar kolesterol total dan kadar albumin berskala rasio dengan sebaran data normal.

Tabel 6 . Hasil korelasi *Spearman*

	Derajat Infeksi dengue (non DSS dan DSS)	Derajat Infeksi dengue (DBD derajat I, II, IV)
Kadar kolesterol	r (-0,048)	r (-0,377)
total	p=0,774	p=0,016
Kadar albumin	r (-0,543)	r (-0,690)
	p<0,01	p<0,01

Uji korelasi *Spearman*.

Hasil uji korelasi *Spearman* antara kadar kolesterol total dengan derajat infeksi dengue yang dikelompokkan menjadi SSD dan non SSD tidak diperoleh adanya korelasi (p=0,774). Apabila derajat infeksi dengue dikelompokkan menjadi DD, DBD derajat I, II dan IV diperoleh adanya korelasi negatif berderajat lemah dengan koefisien korelasi yaitu -0,377 dan p=0,016. Artinya semakin tinggi atau berat derajat infeksi dengue, maka kadar kolesterol total pasien akan semakin rendah. Hasil uji korelasi antara kadar albumin dengan derajat infeksi dengue (SSD dan non SSD) diperoleh r sebesar -0,543 (p<0,01). Jika dibandingkan pada kelompok DD, DBD derajat I hingga IV korelasi negatif yang diperoleh memiliki derajat yang lebih kuat dengan koefisien korelasi yaitu -0,690.

Tabel 7. Hasil analisis *one way Anova*

		Rerata ± SD		p
		Kadar Kolesterol	Kadar Albumin	
Derajat Infeksi dengue	DD	132,75 ± 19,241	3,58 ± 0,258	<0,05
	DBD (I)	104,71 ± 20,76	2,98 ± 0,38	
	DBD (II)	81 ± 12,05	2,57 ± 0,47	
	DBD (IV)	93,4 ± 17,49	2,38 ± 0,41	

Uji *one way Anova*.

Tabel 8. Hasil Analisis *LSD*

	Kadar Kolesterol Total		Kadar Albumin	
	Perbedaan rerata	p	Perbedaan rerata	p
DD vs DBD (I)	28,035	0,010	0,600	0,060
DD vs DBD (II)	51,750	<0,01	1,005	<0,01
DD vs DBD (IV)	35,750	<0,01	1,196	<0,01
DBD (I) vs DBD (II)	23,710	0,008	0,405	0,027
DBD (I) vs DBD (IV)	7,710	0,102	0,596	<0,01
DBD (II) vs DBD (IV)	16,000	0,145	0,191	0,270

Uji Post-Hoc LSD

Pada uji varians untuk data kadar kolesterol, diperoleh $p=0,524$. Nilai $p > 0,05$ maka dapat diambil kesimpulan bahwa varians data adalah sama, sehingga uji *Anova* yang akan dilakukan selanjutnya adalah valid. Pada uji *Anova* diperoleh nilai $p=0,000$ ($p < 0,05$) yang artinya paling tidak, terdapat perbedaan kadar kolesterol yang bermakna pada dua kelompok derajat infeksi dengue. Lalu untuk mengetahui kelompok manakah yang memiliki perbedaan kadar kolesterol yang bermakna, maka dilakukan analisis *Post-Hoc*. Diperoleh hasil bahwa antara DD dengan DBD derajat I, II dan IV terdapat perbedaan kadar kolesterol yang bermakna, begitu pula jika DBD derajat I dibandingkan dengan DBD derajat II diperoleh perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Namun, jika DBD derajat IV dibandingkan dengan DBD derajat I dan II tidak diperoleh perbedaan kadar kolesterol yang bermakna ($p > 0,05$).

Seperti halnya kolesterol, pada uji varians kadar albumin diperoleh $p=0,597$ ($p>0,05$) dan pada uji Anova $p=0,000$ yang artinya paling tidak terdapat perbedaan kadar albumin yang bermakna pada dua kelompok derajat infeksi dengue. Pada analisis *Post-Hoc* diperoleh derajat infeksi dengue yang memiliki perbedaan kadar albumin yang bermakna adalah DD dibandingkan dengan DBD derajat I, II, dan IV. Selain itu, DBD derajat I jika dibandingkan dengan DBD derajat IV dan derajat II juga memiliki perbedaan yang bermakna ($p<0,05$). Kelompok yang tidak memiliki perbedaan bermakna adalah DBD derajat II yang dibandingkan dengan DBD derajat IV ($p>0,05$).

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian ini melibatkan pasien anak penderita infeksi dengue yang dirawat di bangsal anak dengan rentang usia dari 6 bulan hingga usia 11 tahun 11 bulan. Rentang usia pada penelitian ini sesuai dengan kasus infeksi dengue di Thailand yaitu 94,7% menyerang anak dibawah usia 15 tahun.¹⁸ Usia adalah salah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus Dengue, semua golongan umur dapat terserang infeksi Dengue tetapi anak-anak berumur muda terbukti paling peka.¹⁴

Sebanyak 46 orang subyek penelitian terdiri atas 18 orang berjenis kelamin laki-laki dan 28 orang lainnya perempuan. Penelitian tentang DBD di beberapa negara termasuk Indonesia menyebutkan bahwa antara laki-laki dan perempuan memiliki perbandingan yang hampir sama.¹⁴ Pada penelitian ini perbandingan antara laki-laki dan perempuan juga hampir sama, yaitu 2 : 3. Subyek penelitian berjenis kelamin perempuan jumlahnya lebih banyak, hal ini berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya dimana sampel penelitian berjenis kelamin laki-laki lebih mendominasi.³¹

Subyek penelitian dengan status gizi normal atau baik memiliki persentase yang paling besar yaitu 97,80% mewakili 45 orang. Penelitian di *National Cheng Kung University* (Taiwan) yang bekerjasama dengan *Uniformed Services University of the Health Sciences Bethesda*, Maryland tahun 2005 menyebutkan

bahwa status gizi tidak berhubungan dengan derajat berat ringannya penyakit DBD.³⁰

Derajat infeksi dengue dibagi menjadi dua kelompok yaitu non SSD yang terdiri dari Demam Dengue, DBD derajat I dan II. Kelompok kedua yaitu SSD, terdiri dari DBD derajat III dan IV. Pada penelitian ini, jumlah kelompok non SSD lebih banyak dibanding kelompok SSD. Pasien DBD derajat III tidak ditemukan dalam penelitian ini, sehingga kelompok SSD hanya diwakili oleh DBD derajat IV. Hal yang membedakan antara non SSD dan SSD adalah adanya tanda-tanda syok pada SSD. Tanda-tanda syok adalah terjadinya hipotensi bahkan hingga tekanan darah tidak dapat terukur, nadi lemah dan akral dingin (kriteria WHO 1997).⁵

6.2 Kadar Kolesterol Total

Rerata kadar kolesterol total yang diperoleh adalah 99,125 mg/dL. Kadar ini lebih rendah dibandingkan penelitian pada anak penderita DBD di India tahun 2009 yaitu sebesar 115,40 mg/dL.¹⁰ Pada penelitian di India tersebut, pemeriksaan laboratorium kadar kolesterol dan albumin dilakukan pada saat pasien masuk rumah sakit. Pada penelitian tentang DBD tahun 2002 dan 2009 dengan metode *case control* diperoleh hasil bahwa rerata kadar kolesterol lebih rendah pada SSD dibandingkan pada kelompok kontrol. Selain itu, pada pasien DD rerata kadar kolesterol yang diperoleh, lebih tinggi jika dibandingkan kelompok non SSD dan SSD.^{10,12} Pada penelitian ini rerata kadar kolesterol pasien SSD lebih rendah daripada pasien non SSD, hal ini sesuai dengan teori. Saat derajat infeksi dengue dikelompokkan menurut WHO 1997 menjadi DD, DBD derajat I, II, III dan IV,

tampak bahwa pasien DD rerata kadar kolesterolnya paling tinggi dibandingkan derajat lainnya. Kadar kolesterol pada DBD derajat I lebih tinggi daripada derajat II. Namun, pada DBD derajat IV ternyata diperoleh kadar kolesterol yang lebih tinggi daripada DBD derajat II. Hal ini mungkin disebabkan adanya peningkatan lipoprotein dalam sirkulasi akibat respon tubuh terhadap penurunan albumin plasma dan penurunan tekanan onkotik. Penurunan kadar albumin dan tekanan onkotik merangsang pembentukan lipoprotein dalam hati, sehingga kerja hati menjadi lebih keras.³¹ Seperti yang telah diketahui bahwa sebagian besar kolesterol disintesis dalam tubuh dan sisanya berasal dari makanan sehari-hari.⁹ Kemungkinan lainnya, dapat juga disebabkan keadaan status gizi pasien yang lebih baik sehingga kadar kolesterolnya juga lebih tinggi, hanya kelemahan studi ini tidak mengetahui kadar kolesterol normal dari pasien.

Rendahnya kadar kolesterol pada pasien dengan derajat infeksi dengue yang berat dan pada pasien yang meninggal, dapat digunakan sebagai indikator berat ringannya penyakit.^{10,12}

6.3 Kadar albumin

Kadar albumin subyek penelitian ini memiliki rerata 2,74 g/dL. Angka tersebut lebih tinggi dibandingkan penelitian retrospektif tahun 2011 dengan rerata 2,4 g/dL.³¹ Kadar albumin sangat dipengaruhi oleh status gizi, apabila status gizi kurang atau malnutrisi maka dapat menyebabkan kondisi hipoalbuminemia.¹⁵ Kadar albumin terendah terdapat pada pasien SSD yaitu 2,38 g/dL, sedangkan pada non SSD rerata kadar albumin lebih tinggi yaitu 2,975 g/dL. Jika lebih dirinci, maka rerata kadar albumin tertinggi adalah pada pasien DD yaitu

mencapai 3,50 g/dL, pada DBD derajat I kadarnya lebih rendah daripada DD yaitu sebesar 2,98 g/dL. Kadar albumin pada DBD derajat II reratanya juga lebih rendah dibandingkan DD dan DBD derajat I yaitu 2,575 g/dL. Kadar terendah tampak pada DBD derajat IV hanya 2,38 g/dL. Rendahnya kadar albumin yang diperoleh, menunjukkan adanya kerusakan endotel pembuluh darah yang menyebabkan terjadinya kebocoran plasma pada kelompok SSD. Albumin yang terdapat di dalam plasma ikut merembes keluar dari pembuluh darah. Oleh karena itu, kadar albumin dapat dijadikan indikator kebocoran plasma dan bermanfaat untuk penanda prognostik.¹¹

6.4 Hubungan kadar kolesterol total dan kadar albumin dengan derajat infeksi Dengue.

6.4.1 Hubungan kadar kolesterol total dengan derajat infeksi dengue

Telah dijelaskan sebelumnya bahwa kadar kolesterol total berbeda pada masing-masing derajat infeksi dengue. Hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi antara kadar kolesterol total dengan derajat infeksi dengue. Didapatkan korelasi berderajat lemah pada uji korelasi *Spearman* antara keduanya ($p=0,016$). Hasil itu diperoleh dengan mengelompokkan derajat infeksi dengue menurut WHO 1997 yaitu DD, DBD derajat I, II, III dan IV. Hasil berbeda diperoleh jika derajat infeksi dengue dikelompokkan menjadi 2 yaitu non SSD dan SSD, tidak diperoleh adanya korelasi antara keduanya ($p=0,536$). Pada penelitian sebelumnya di India, disebutkan bahwa terdapat korelasi berderajat sedang antara rendahnya kadar albumin dan kadar kolesteol total, dengan koefisien korelasi (r) yaitu 0,417 dan $p=0,003$. Namun, penelitian itu tidak menganalisis besarnya nilai koefisien

korelasi antara derajat infeksi dengue dengan kadar kolesterol.¹⁰ Uji *Anova one way* digunakan untuk mengetahui perbedaan kadar kolesterol total antara masing-masing derajat infeksi. Kadar kolesterol pada DD jika dibandingkan dengan DBD derajat I, II dan IV, maka ketiga derajat tersebut memiliki perbedaan kadar kolesterol dengan DD. Hasil yang sama juga diperoleh jika DBD derajat I dibandingkan dengan DBD derajat II terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Berbeda jika DBD derajat IV dibandingkan dengan DBD derajat I dan II, hasil yang diperoleh adalah tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol ($p > 0,05$). Hal ini dapat disebabkan karena rerata kadar kolesterol yang diperoleh pada DBD derajat IV juga cukup tinggi, nilainya hampir sama dengan DBD derajat I dan II. Dalam penelitian ini, pada DBD derajat IV diperoleh rerata kadar kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan DBD derajat II. DD memiliki perbedaan kadar kolesterol yang bermakna dengan derajat infeksi dengue yang lainnya. Hal ini dikarenakan pada DD tidak terjadi adanya kerusakan endotel yang mengakibatkan kebocoran plasma.⁷

6.4.2 Hubungan kadar albumin dengan derajat infeksi dengue

Berbeda dengan hasil korelasi antara kadar kolesterol dan derajat infeksi dengue (DD, DBD derajat I, II dan IV), kadar albumin memiliki korelasi negatif dengan derajat kuat ($p = 0,000$) dengan koefisien korelasi (r) sebesar $-0,690$. Jika menggunakan kelompok non SSD dan SSD diperoleh korelasi negatif berderajat sedang ($p = 0,000$). Patogenesis utama yang menyebabkan kematian pada hampir seluruh pasien DBD adalah renjatan karena perembesan plasma. Kebocoran vaskuler merupakan patofisiologi dari DBD cenderung lebih mudah terjadi pada

anak-anak hal ini dikarenakan kapiler anak-anak lebih permeabel dibandingkan dewasa terhadap cairan maupun molekul besar dan kecil.³¹

Syok dapat menjadi berat dengan berbagai penyulitnya seperti asidosis metabolik, perdarahan hebat saluran cerna, sehingga memperburuk prognosis. Perembesan plasma diduga terjadi karena proses imunologi dan kerusakan endotel.³² Hal ini disebabkan oleh pelepasan zat anafilatoksin, serotonin, histamin serta aktivasi sistem kalikrein. Akibatnya terjadi ekstrasvasi cairan elektrolit dan protein, terutama albumin ke dalam rongga di antara jaringan ikat dan serosa. Dan terdapat korelasi positif antara jumlah kumpulan cairan (asites dan pleura) dan beratnya penyakit.³³

Perembesan plasma merupakan titik perbedaan antara DBD dengan demam dengue.³⁴ Dengan menggunakan I 131 *labelled human albumin* dibuktikan terjadinya perembesan plasma sejak awal demam dan memuncak pada masa renjatan.³⁵ Kebanyakan pasien memasuki fase SSD pada saat atau setelah demamnya turun yaitu antara hari ke 3-7 setelah onset gejala. Pada saat tersebut penderita dapat mengalami hipovolemi hingga lebih dari 30% dan dapat berlangsung selama 24-48 jam.^{34,36}

Untuk mengetahui adakah perbedaan kadar albumin pada masing-masing derajat infeksi digunakan uji Anova *one way* dan hasil yang diperoleh adalah $p=0,000$. Artinya pada masing-masing derajat infeksi dengue ada kelompok yang memiliki perbedaan yang bermakna. Setelah dilakukan uji *Post-Hoc*, diperoleh hasil bahwa kadar albumin pada DD memiliki perbedaan yang bermakna dengan DBD derajat I, II dan IV. Hal ini dapat disebabkan karena pada DD tidak terjadi

kerusakan endotel yang berakibat pada merembesnya plasma keluar ke jaringan interstitial. Sedangkan pada DBD telah terjadi plasma *leakage*, hal itu terbukti dengan peningkatan kadar hematokrit.²⁰

Kadar albumin pada DBD derajat I yang dibandingkan dengan derajat II, hasilnya terdapat perbedaan yang bermakna antara keduanya dengan $p=0,027$. Hal berbeda terjadi jika DBD derajat II dibandingkan dengan derajat IV, hasilnya tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p=1,000$). Rerata kadar kolesterol total antara DBD derajat I dan II memiliki perbedaan yang bermakna, hal ini dapat disebabkan oleh berbedanya gejala klinis yang timbul pada DBD derajat I dan II. Menurut WHO 1997, pada DBD derajat I diperoleh uji bendung yang positif, hal ini telah menunjukkan suatu tanda-tanda perdarahan dalam skala yang ringan akibat rusaknya pembuluh darah kapiler. Namun, pada DBD derajat II selain uji bendung yang positif juga akan disertai timbulnya perdarahan spontan seperti perdarahan mukosa, saluran cerna, hematemesis dan melena.¹⁴ Seperti telah diketahui bahwa kadar albumin serum berhubungan dengan terjadinya perdarahan spontan pada infeksi dengue, dimana kadar albumin serum yang rendah berhubungan dengan kemungkinan yang lebih tinggi untuk terjadinya perdarahan spontan.³⁶ Sesuai dengan teori, bahwa rerata kadar albumin pada DBD derajat II lebih rendah daripada derajat I.

Pada DBD derajat II dan IV tidak diperoleh perbedaan kadar albumin yang bermakna. Sesuai dengan teori dimana rerata kadar albumin DBD derajat IV lebih rendah dibanding dengan derajat II. Pada penelitian ini menunjukkan walaupun rerata pada DBD derajat IV lebih rendah, tetapi secara statistik tidak memiliki

perbedaan yang bermakna ($p>0,05$). Hal ini dapat disebabkan karena pemeriksaan kadar albumin yang hanya dilakukan satu kali yaitu hanya pada saat terjadinya penurunan suhu, padahal belum tentu pada saat itu dapat diperoleh kadar albumin terendah. Saat kebocoran plasma merupakan rentang waktu dari hari ketiga sampai ketujuh, sehingga pada saat penurunan suhu belum tentu merupakan puncak kebocoran plasma. Hal ini juga dapat berlaku pada kadar kolesterol total.³⁷

Berdasarkan teori dan hasil-hasil penelitian di atas, diharapkan di masa yang akan datang kadar kolesterol total dan kadar albumin dapat digunakan sebagai indikator berat ringannya penyakit infeksi dengue. Tentunya penelitian ini masih memiliki kekurangan dan keterbatasan, diantaranya pemeriksaan kadar kolesterol total dan albumin yang dilakukan hanya sekali dan faktor lain yang mungkin mempengaruhi kadar kolesterol total dan albumin belum dapat dikontrol secara keseluruhan karena keterbatasan waktu dan biaya.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Kadar kolesterol total memiliki korelasi negatif berderajat lemah dengan derajat infeksi dengue, sedangkan kadar albumin memiliki korelasi negatif berderajat kuat. Artinya semakin tinggi atau berat derajat infeksi dengue, maka kadar kolesterol total maupun kadar albumin akan semakin rendah.

7.2 Saran

1. Kadar kolesterol total maupun kadar albumin, keduanya dapat digunakan sebagai indikator berat ringannya penyakit infeksi dengue, tetapi lebih disarankan menggunakan kadar albumin dibandingkan kadar kolesterol total.
2. Perlu dilakukan penelitian prospektif lanjutan menggunakan sampel dengan populasi yang lebih luas dan beragam serta dapat mengendalikan faktor-faktor lain yang mempengaruhi kadar kolesterol total dan albumin. Pada penelitian lanjutan tersebut pengambilan sampel pemeriksaan laboratorium kolesterol maupun albumin tidak hanya dilakukan satu kali tetapi dilakukan serial, dapat ditambahkan pemeriksaan pada saat awal pasien dirawat di rumah sakit (jika pasien dalam keadaan tidak gawat), sedangkan jika dalam keadaan gawat dilakukan pemeriksaan ulang setelah pasien sembuh, sehingga dapat dijadikan perbandingan pada saat penurunan suhu.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan uji diagnostik untuk mencari nilai *cut off* kadar kolestreol total dan kadar albumin, sehingga dapat diketahui

batasan kadar kolesterol total dan kadar albumin yang perlu menjadi perhatian klinisi dalam kaitannya dengan berat ringannya penyakit infeksi dengue.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shuaib F, Todd D, Stennett DC, Ehiri J. Department of Epidemiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA. Knowledge, attitudes and practices regarding dengue infection in Westmoreland, Jamaica. 2010[Update 2010 Mar; cited 2011 Sep 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Knowledge%2C>
2. Kusriastuti R. Kasus DBD di Indonesia Tertinggi di ASEAN. Kompas. 2011 [Updatae 2011 Feb 19; cited 2011 Sep 30]. Available from: <http://internasional.kompas.com/read/2011/02/19/07163187/Kasus.DBD.di.Indonesia.Tertinggi.di.ASEAN>
3. **Departemen Kesehatan RI. 2009, 22 Orang Meninggal akibat DBD di Semarang. Kompas.** 2011 [2011 Feb 19; cited 2011 Sep 30]. Available from: http://www.penyakitmenular.info/def_menu.asp?menuID=18&menuType=1&SubID=2&DetId=216
4. Sumarmo PS. Infeksi virus dengue. Dalam: Buku ajar Ilmu Kesehatan anak, infeksi dan penyakit tropis. Edisi pertama. Pengurus Pusat IDAI: Badan Penerbit FK UI, Jakarta.2001;178-208.
5. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Tatalaksana Klinis Infeksi Dengue di Sarana pelayanan kesehatan. Jakarta: Departemen Kesehatan RI;2005.
6. Guidelines for treatment of Dengue Fever / Dengue Hemorrhagic Fever in small hospital. World Health Organization. New Delhi.1999;7.
7. Hapsari MD, Kusumawati NR, Saeharto TP, dkk: Update Demam Berdarah Dengue pada Anak. Edisi I. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2010.
8. Guyton & Hall. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.Diterjemahkan oleh Setiawati I, Tengadi AKL, Santoso S. Edisi 11. Jakarta: EGC .2006;891.
9. Murray RK, Granner DK, Mayes PA. Biokimia harper. Diterjemahkan Hartono A. Edisi 25. Jakarta: EGC.2003; 254-702.

10. Suvarna JC, Rane PP. Serum lipid profile: a predictor of clinical outcome in dengue infection. Holy Spirit Hospital, Mumbai, India; 2009. [cited 2011 Sep 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1001286>.
11. Villar LA, Diaz FA, Martinez RA. Biochemical Alteration as Marker of Dengue Hemorrhagic. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;370-4.
12. Gorp E, Suharti C, Mairuhu AT, Dolmans WM, Der VJ, Demacker PM et al. Changes in the Plasma Lipid Profile as a Potential Predictor of Clinical Outcome in Dengue Hemorrhagic Fever. 2009[Update 2009 May; cited 2011 Nov 11]. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Serum lipid profile](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Serum+lipid+profile)
13. Hadinegoro SR, Satari HI. Demam Berdarah Dengue. Jakarta: fakultas kedokteran Universitas Indonesia; 1999.
14. Sutaryo. Dengue. Medika Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta; 2004.
15. Peralta R. Hypoalbuminemia. Emedicine Medscape. 2010 [update 2010 Apr 15; cited 2011 Nov 1] Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/166724-overview>
16. Setiati TE, Soemantri A. Demam Berdarah Dengue pada Anak: Patofisiologi, Resusitasi Mikrovaskuler, dan Terapi Komponen Darah. Semarang: Pelita Insani; 2009.
17. Suharti, Catharina. Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia. Nijmegen University press; 2001.
18. Nimmanitya S. Clinical Manifestation of Dengue/ Dengue Hemorrhagic Fever. New Delhi: WHO, SEARO 1993; 48-54.
19. Hadinegoro SR, Soegijanto Sugeng, dkk. Tata laksana DBD. Departemen Kesehatan RI Dirjen Pemberantasan Infeksi Menular dan Penyehatan Lingkungan; 2004.
20. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrom in a context of the integrated menagement of chilhood illness [internet]. C2005 [cited 2011 Nov 11]. Available from: <http://www.who.int>

21. Application of the Dengue Virus NS1 Antigen Rapid Test for On-Site Detection of Imported Dengue Cases at Airports access at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/cat>
22. Smith LL. Another cholesterol hypothesis: cholesterol as antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.* 1991;11:47-61.
23. Stapleton PA, Goodwill AG, James ME. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. *Journal of inflammation*, Pubmed Central, 21 Mei 2010 [cited 16 Desember 2011]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996379/?tool=pubmed>.
24. American Heart Association. Children and cholesterol. [cited 16 Desember 2011]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/UnderstandYourRiskforHighCholesterol/Children-andCholesterol_UCM_305567_Article.jsp#.
25. Feingold KR, Hardardottir I, Grunfeld C. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. *Z Ernährungswiss* 1998;66–74.
26. Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition* 1996;24–6.
27. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:12040–4.
28. Ly H, Francone OL, Fielding CJ, et al. Endotoksin memimpin TNF untuk mengurangi plasma dan penurunan aktivitas LCAT mRNA hati LCAT tingkat pada hamster Suriah. *J Lipid Res* 1995; 36:1254-63.
29. Siemens Healthcare Diagnostics [pamflet] (USA). Reagen Cartridge. USA; 2008.
30. Hung NT, Lung NT, et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005. [cited 2011 Sep 30].
31. Wardani FS. Hubungan Kadar Albumin Serum dengan Indeks Efusi Pleura pada Anak dengan Demam Berdarah Dengue. Universitas Diponegoro: Semarang. 2011.

32. Soegijanto, S., 2006. *Patogenesis dan Perubahan Patofisiologi Infeksi Virus dengue*. www.dexa-medica.com [cited 2012 Jul 7].
33. Setiawan, M.W., Sugianto D., Wuiur, H., Jennings, G.B., Samsi, T.K., 1992."Peranan USG dalam Penatalaksanaan DBD". *Cermin Dunia Kedokteran*, edisi khusus, 81. www.kalbe.co.id [cited 2012 Jul 7].
34. Hassan, R., Alatas, H. (Ed.), 2005. *Dengue*, in: *Buku Kuliah IKA 2*. cet.11. Jakarta: Bag. IKA FKUI, pp. 607-16.
35. World Health Organisation, 1997. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. 2nd edition. Geneva. www.who.int [cited 2012 Jul 9].
36. [Saraswati, Made Ratna](#), [merati, Parwati](#) KT, [Bakta I made](#). Faktor-faktor yang berhubungan dengan perdarahan spontan pada infeksi virus dengue. [MEDICINA \(Jurnal Ilmiah Kedokteran\) vol. 38 no. 3 \(Sep. 2007\)](#), halaman 232-236.
37. Budiya DG, Merati TP. Hubungan Derajat Berat Infeksi Virus Dengue dengan Kadar Natrium Serum. RSUP Sanglah Denpasar. 2010.

LAMPIRAN

JENIS KELAMIN

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	LAKI-LAKI	18	39.1	39.1	39.1
	PEREMPUAN	28	60.9	60.9	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

STATUS GIZI PASIEN

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	kurang	1	2.2	2.2	2.2
	normal	45	97.8	97.8	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

DERAJAT DBD

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Demam dengue	5	10.9	10.9	10.9
	DBD derajat 1	15	32.6	32.6	43.5
	DBD derajat 2	8	17.4	17.4	60.9
	DBD derajat 4	18	39.1	39.1	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
KADAR KOLESTEROL	40	43.00	160.00	99.1250	22.43302
Valid N (listwise)	40				

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
KADAR ALBUMIN	46	1.70	4.00	2.7413	.55240
Valid N (listwise)	46				

Case Processing Summary

	Cases					
	Included		Excluded		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
KADAR KOLESTEROL * DERAJAT INFEKSI	40	87.0%	6	13.0%	46	100.0%
KADAR ALBUMIN * DERAJAT INFEKSI	46	100.0%	0	.0%	46	100.0%

Case Summaries

DERAJAT INFEKSI		KADAR KOLESTEROL	KADAR ALBUMIN
NON SSD	N	25	28
	Mean	102.5600	2.9714
	Median	100.0000	3.0000
	Minimum	58.00	1.70
	Maximum	160.00	4.00
	Std. Deviation	24.62566	.50761
SSD	N	15	18
	Mean	93.4000	2.3833
	Median	98.0000	2.4000
	Minimum	43.00	1.80
	Maximum	110.00	3.40
	Std. Deviation	17.49612	.41903
Total	N	40	46
	Mean	99.1250	2.7413
	Median	99.0000	2.6500
	Minimum	43.00	1.70
	Maximum	160.00	4.00
	Std. Deviation	22.43302	.55240

Case Summaries

DERAJAT DBD		KADAR KOLESTEROL	KADAR ALBUMIN
Demam dengue	N	4	5
	Mean	132.7500	3.5800
	Median	128.0000	3.5000
	Minimum	115.00	3.30
	Maximum	160.00	4.00
	Std. Deviation	19.24188	.25884
DBD derajat 1	N	14	15
	Mean	104.7143	2.9800
	Median	103.0000	3.0000
	Minimum	66.00	2.10
	Maximum	140.00	3.50
	Std. Deviation	20.76768	.38023
DBD derajat 2	N	7	8
	Mean	81.0000	2.5750
	Median	87.0000	2.5500
	Minimum	58.00	1.70
	Maximum	91.00	3.20
	Std. Deviation	12.05543	.47132
DBD derajat 4	N	15	18
	Mean	93.4000	2.3833
	Median	98.0000	2.4000
	Minimum	43.00	1.80
	Maximum	110.00	3.40
	Std. Deviation	17.49612	.41903
Total	N	40	46
	Mean	99.1250	2.7413
	Median	99.0000	2.6500
	Minimum	43.00	1.70
	Maximum	160.00	4.00
	Std. Deviation	22.43302	.55240

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KADAR KOLESTEROL	.138	40	.054	.976	40	.543
KADAR ALBUMIN	.123	40	.129	.980	40	.687

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KADAR KOLESTEROL	.138	40	.054	.976	40	.543
KADAR ALBUMIN	.123	40	.129	.980	40	.687

a. Lilliefors Significance Correction

Nonparametric Correlations

Correlations

			DERAJAT INFEKSI	KADAR KOLESTEROL
Spearman's rho	DERAJAT INFEKSI	Correlation Coefficient	1.000	-.101
		Sig. (2-tailed)	.	.536
		N	46	40
	KADAR KOLESTEROL	Correlation Coefficient	-.101	1.000
		Sig. (2-tailed)	.536	.
		N	40	40

Correlations

			KADAR KOLESTEROL	DERAJAT DBD
Spearman's rho	KADAR KOLESTEROL	Correlation Coefficient	1.000	-.377*
		Sig. (2-tailed)	.	.016
		N	40	40
	DERAJAT DBD	Correlation Coefficient	-.377*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.016	.
		N	40	46

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

			DERAJAT INFEKSI	KADAR ALBUMIN
Spearman's rho	DERAJAT INFEKSI	Correlation Coefficient	1.000	-.543**
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	46	46
	KADAR ALBUMIN	Correlation Coefficient	-.543**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	46	46

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

			DERAJAT DBD	KADAR ALBUMIN
Spearman's rho	DERAJAT DBD	Correlation Coefficient	1.000	-.690**
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	46	46
	KADAR ALBUMIN	Correlation Coefficient	-.690**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	46	46

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Correlations

		KADAR KOLESTEROL	KADAR ALBUMIN
KADAR KOLESTEROL	Pearson Correlation	1	.531**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	40	40
KADAR ALBUMIN	Pearson Correlation	.531**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	40	46

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Test of Homogeneity of Variances**KADAR KOLESTEROL**

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.418	3	35	.254

ANOVA**KADAR KOLESTEROL**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7241.983	3	2413.994	9.230	.000
Within Groups	9153.607	35	261.532		
Total	16395.590	38			

Test of Homogeneity of Variances**KADAR ALBUMIN**

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
------------------	-----	-----	------

Test of Homogeneity of Variances

KADAR ALBUMIN

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.635	3	42	.597

ANOVA

KADAR ALBUMIN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6.900	3	2.300	14.138	.000
Within Groups	6.832	42	.163		
Total	13.732	45			